FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

POUR LE

n° 289

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Philippe, Alain REGENSTREIF
né le 29 septembre 1935, PARIS 5ème

—

Présentée et soutenue publiquement le :

—

LA PRIMO-INFECTION HERPETIQUE ET SES EXPRESSIONS STOMATO-GINGIVALES.

—

Président : M. THIEFFRY, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Philippe, Alain REGENSTREIF

né le 29 septembre 1935, PARIS 5ème

—

Présentée et soutenue publiquement le :

—

LA PRIMO-INFECTION HERPETIQUE ET SES EXPRESSIONS STOMATO-GINGIVALES.

—

Président : M. THIEFFRY, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père et de mes Grands-Parents.

A ma Mère et à ma famille

dont l'aide et la confiance
m'ont permis de mener à bien
mes études médicales.

A mes Amis, et à mes Camarades
de l'Union des Etudiants en Médecine de Paris.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545810_0004

A Monsieur le Professeur Agrégé Stéphane THIEFFRY

Médecin des Hôpitaux
Professeur de Clinique Pédiatrique et de Puériculture

Qui a bien voulu accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression
de toute ma gratitude
et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé Paul PADOVANI

Chirurgien des Hôpitaux
Professeur de Clinique Chirurgicale Orthopedique
et Traumatologique

Son extrême bienveillance à mon égard
et son enseignement clair et lucide
me furent précieux.

Très respectueusement.

A Monsieur le Docteur Jean PERVÈS

Ancien Professeur de Clinique Chirurgicale
à l'Ecole d'Application du Service de Santé de la Marine

En témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur R. THIBAULT

Stomatologiste des Hôpitaux

Dans le Service de qui j'ai reçu
mon initiation à la Stomatologie.

En hommage de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur R. VRASSE

Stomatologiste des Hôpitaux

Dont la bienveillance et les leçons
m'ont été très précieuses.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. DECHAUME

Stomatologiste des Hôpitaux
Professeur de Clinique Stomatologique

Très respectueusement.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris, et particulièrement

Monsieur le Professeur Agrégé M. FEVRE
Monsieur le Professeur Agrégé A. LAMBLING
Monsieur le Professeur Agrégé P. MOLLARET

Monsieur le Docteur R. ISRAEL-ASSELAIN
Monsieur le Docteur M. MORIN
Monsieur le Docteur P. TORRE

A Monsieur le Docteur André DUPUIS

Stomatologiste,

Assistant de l'Hôpital Foch.

A Monsieur le Docteur G. GARLOPEAU
Stomatologiste des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur SCHUHMAN
Stomatologiste des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur P. CHIKHANI
Stomatologiste Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur R. MAZZA
Stomatologiste Assistant des Hôpitaux

A mes Maîtres et à mes Amis de l'Hôpital de Glens Falls,
GLENS FALLS, Etat de NEW-YORK;

et de Truesdale Hospital
FALL RIVER, Massachusetts

1961-1962

LA PRIMO-INFECTION HERPETIQUE
ET SES EXPRESSIONS STOMATO-GINGIVALES.

I - INTRODUCTION

L'extension, l'enrichissement incessant des connaissances médicales entraînent obligatoirement leur morcellement en spécialités auxquelles le clinicien est de plus en plus tenu de se consacrer.

Mais, dans le même temps, des acquisitions physiopathologiques et biologiques rapides ont montré l'interdépendance des divers secteurs de l'économie; si bien que malgré son étendue, la clinique apparaît bien comme un tout. Ces contradictions, l'importance qu'il y a à replacer tout symptôme observé dans un contexte plus vaste, autant de réflexions qui nous sont venues à l'esprit à propos du problème pédiatrique très actuel des primo-infections herpétiques, aux expressions des plus polymorphes : chez le nouveau-né, l'herpès généralisé avec ses déterminations cutanées et viscérales, connaît une évolution grave, sinon mortelle. Chez le nourrisson, chez l'enfant, l'herpès de primo-infection connaît souvent des formes plus localisées, de pronostic beaucoup plus bénin.

Dans cette dernière variété, les localisations stomato-gingivales isolées, ou associées à des éléments cutanés, nous ont paru offrir un intérêt très particulier, provenant :

- de leur possible caractère familial, épidémique;
- des confusions parfois faites avec des stomatites d'autres étiologies;
- des moyens actuels par une étude virologique et immunologique, de préciser le diagnostic positif de gingivostomatite herpétique et par voie de conséquence, de mettre en oeuvre une thérapeutique spécifique et efficace.

Nous éliminerons donc de notre étude l'herpès simplex généralisé du nouveau-né, pour ne retenir que les formes de primo-infection vues surtout chez le nourrisson et l'enfant avec un développement accordé plus particulièrement à la gingivostomatite herpétique qui en est l'expression la plus fréquente. La maladie herpétique du nouveau-né sera rapidement illustrée par nous à l'aide de quelques exemples, dans le but de mieux faire ressortir

tout ce qui l'oppose aux formes plus tardives, plus localisées, plus bénignes, qui nous occupent.

Le cas de NEIMANN et collaborateurs concerne un nouveau-né décédé au treizième jour de la vie dans un tableau d'infection généralisée, avec manifestations cutanéo-muqueuses, neurologiques et hépatiques. L'autopsie montre des lésions macroscopiques et histologiques de l'herpès, généralisées dans le foie et les surrénales. L'étude virologique avait isolé ante mortem un virus herpétique dans la gorge et les selles, et post mortem, dans de nombreux organes. On a pu établir la notion d'une primo-infection herpétique de la mère et d'un autre enfant de cette famille dans les jours qui avaient précédé la naissance du petit malade.

La première observation de M. LAMY concerne une petite fille née à huit mois en état de mort apparente, après un accouchement difficile. La réanimation est suivie de convulsions généralisées, puis d'un ictère léger, fugace, sans incompatibilité Rh. A quatre jours, l'enfant perd du poids, vomit, sa température s'élève à 38°; on trouve un foyer dense du lobe supérieur du poumon droit, sans traduction clinique ni physique. La mort survient subitement à l'âge de huit jours. A la vérification, on trouve de petits foyers nécrotiques blanc jaunâtre au niveau du foie : listériose, ou maladie herpétique ? Ce dernier diagnostic est établi par l'examen histologique, qui révèle la nécrose et les inclusions. L'inoculation de fragments de broyat hépatique au Lapin et au Souriceau, la culture sur foie humain, rein de singe, sur oeuf incubé, montrent la présence du virus herpétique. On devait constater au niveau de l'utérus maternel des lésions graves, avec fièvre élevée et hémorragies. La mère n'avait cependant pas présenté d'herpès avant ni pendant la grossesse.

Le second cas de M. LAMY concerne une petite fille née à terme, après une hémorragie maternelle abondante. L'enfant exsangue est transfusée et réanimée. A six jours, survient une éruption d'herpès du tronc et des membres, diagnostic confirmé par l'inoculation à la cornée du Lapin et par la culture de virus. Une méningite lymphocytaire a évolué chez cette enfant sans aucun signe clinique; la guérison est obtenue sans séquelles apparentes.

On connaît donc actuellement deux formes bien connues de la septicémie herpétique du nouveau-né : la septicémie dite également hépatite

herpétique, du fait de la grande prédominance de la détermination virale au niveau du foie, et la méningo-encéphalite, dont THIEFFRY a rapporté un cas d'évolution heureuse.

C'est entre le quatrième et le dixième jour de la vie que débute la maladie; il s'agit souvent d'un prématuré. Un ictère intense apparaît, avec intumescence hépatique. Le diagnostic clinique est parfois orienté par la notion d'un herpès maternel ou infantile, mais cet élément manque dans 50 pour 100 des cas. On note fréquemment des hémorragies, abondantes, souvent digestives, des manifestations neurologiques et des altérations liquidiennes s'il s'agit de la forme méningo-encéphalitique. Les manifestations respiratoires, cliniquement discrètes, sont radiologiquement fréquentes, sous forme d'opacités plus ou moins étendues. L'anémie est constante. Le diagnostic anatomopathologique, dans les cas mortels, consiste en la présence des deux lésions caractéristiques dont l'association signe l'herpès : nécrose de coagulation, présence de cellules à inclusions intra-nucléaires, au niveau du foie, de la rate, des surrénales, des poumons. La méningite herpétique néonatale, qui peut revêtir des formes frustes, bénignes, donne lieu dans les premiers jours de la vie à des crises convulsives et à des modifications du liquide céphalo-rachidien, dans le sens d'une augmentation du taux de l'albumine, et d'une lymphocytose. Dans cette forme, il n'y a pas d'ictère. Mais ici encore l'évolution peut se faire rapidement vers la morts. Quelques cas connaissent la guérison, mais parfois au prix de séquelles sévères, arriération psychique, contractures permanentes, troubles de la vue par chorio-rétinite. Dans les deux formes, le diagnostic n'est soupçonné que si la mère, ou l'enfant, présentent des accidents cutanés ou muqueux rappelant l'herpès. Seules la recherche du virus et l'étude des réactions biologiques font la preuve de l'infection herpétique. Le virus peut être isolé à partir des vésicules, du liquide céphalo-rachidien du liquide de lavage de la bouche, des selles, des pièces d'autopsie.

L'herpès généralisé du nouveau-né offre donc des caractéristiques bien tranchées que nous ne retrouverons pas dans les primo-infections herpétiques plus tardives et dans leurs formes gingivales et buccales.

Après un historique des principaux travaux consacrés à la question, nous ferons une description clinique et anatomo-pathologique des formes qui

nous intéressent ici, les gingivo-stomatites herpétiques, soit isolées, soit coexistant avec une éruption cutanée et muqueuse plus ou moins généralisée. Nous verrons ensuite les particularités épidémiologiques de l'affection, dont il existe des observations familiales, des cas intéressant des collectivités. Nous aborderons alors le chapitre capital de cette étude, le diagnostic positif et le diagnostic différentiel, basés sur des éléments cliniques, mais surtout cytologiques, virologiques, immunologiques et sérologiques. Ces données doivent permettre de préciser l'étiologie virale herpétique des faits observés, et d'écarter, entre autres, les causes de stomatites et d'éruption vésiculaires d'aspect assez voisin.

Rapidement, nous terminerons en indiquant les éléments du traitement, qui, depuis que le virus a été isolé, doit pouvoir être rapidement efficace : vaccin anti-herpétique, globulines gamma, et naturellement mesures symptomatiques.

°
° °

II - HISTORIQUE

Si les observations les plus récentes sont aussi les plus intéressantes, puisqu'elles bénéficient des données modernes de l'immunologie, de la cytologie et de la virologie, il n'en faut pas pour autant négliger les premiers travaux cliniques qui ont attiré l'attention sur la nature herpétique de certaines stomatites de l'enfant.

C'est ainsi qu'en 1920, J. ZAHORSKY déjà décrivait une affection herpétique des muqueuses bucco-gingivales. TODOROVITCH, dans le domaine biologique, montrait en 1925 ce que l'on pouvait attendre de la réaction de fixation au cours des inoculations herpétiques expérimentales. Ces travaux ont été complétés par ceux de STROIAN qui, en 1929, publiait le résultat de la réaction de fixation du complément chez les Lapins immunisés contre le virus herpétique. Sur le plan clinique, DODD, JOHNSTON et BUDDINGH, en 1938, décrivaient quelques cas personnels de stomatite herpétique chez l'enfant; BURNET l'année suivante publiait ses observations, tandis que SCOTT, que WOODBURNE, en 1941, complétaient la description anatomoclinique de la stomatite herpétique.

La conception épidémiologique a reçu des travaux de CHILTON (1944) d'importants éléments, puisque cet auteur avait observé six cas de stomatite herpétique survenus dans une même famille. ANDERSON et HAMILTON, en 1949, cherchaient à préciser les modalités épidémiologiques de la primo-infection herpétique. Puis avec le cas de QUILLIGAN Jr, en 1951, on put mesurer toute la gravité de l'infection herpétique néonatale : l'enfant devait en effet rapidement succomber. De même, les huit observations de ZUELZER et STULBERG (1952) ont souligné la responsabilité du virus herpétique dans certaines affections généralisées, avec déterminations pluriviscérales et particulièrement hépatique chez le jeune nourrisson; dans l'un de ces cas, le virus a pu être isolé. SCOTT et BURGOON en 1952 reprennent l'ensemble du problème de l'infection herpétique en pédiatrie, en insistant sur les manifestations cliniques inhabituelles, entre autres, la stomatite qui, par la suite des

observations, a au contraire paru être une localisation relativement fréquente de la primo-infection herpétique du nourrisson et de l'enfant. Par le test de la fixation du complément, GAJDUSEK montre que le diagnostic des infections herpétiques ne doit plus être méconnu. C'est de nouveau une forme gravissime que rapporte FLORMAN en 1952, l'infection étant généralisée chez un prématuré, onze jours après la naissance. CORDERO toujours en 1952 a publié les résultats de l'étude du virus de l'herpès simplex; il semble que ce soit à cet auteur argentin et à son collaborateur, PARODI, que l'on doive la conception maintenant bien admise, d'une primo-infection herpétique, à la suite de laquelle le sujet reste porteur du virus toute sa vie durant. Selon les circonstances rencontrées, il connaîtra une forme récidivante, ou, au contraire, deviendra définitivement immunisé.

En 1954, c'est à nouveau un cas mortel d'herpès simplex avec hépatite chez un nouveau-né, que rapportent MAC DOUGAL, BEAMER et HELLERSTEIN; EPSTEIN et CROUGH la même année recueillent un cas d'herpès simplex néonatal; BARROW isole le virus herpétique au niveau de lésions eczémateuses chez un nourrisson.

Le cas rapporté par THIEFFRY en 1955 fait date, parce qu'il concerne une encéphalite herpétique curable, et parce qu'il se complète d'une étude virologique et immunologique. Cette même année 1955, RIVRON-MORDRET consacre sa thèse à l'herpès généralisé du nourrisson. Cette forme, pendant des années, a donc beaucoup plus retenu l'attention que la primo-infection herpétique tardive et curable : l'étude de MOZZICONACCI (1955) consacrée à la maladie herpétique du nouveau-né dans leurs aspects d'hépatite à virus herpétique le prouve à nouveau; LELONG et LE TAN VINH la même année 1955, la publication de DEBRE et MOZZICONACCI sur l'herpès généralisé du nourrisson, semblent refléter soit une recrudescence de la maladie, soit une meilleurs connaissance et un diagnostic plus exact de ces maladies herpétiques généralisées, néonatales.

Dans le même temps, les recherches se sont poursuivies sur le plan sérologique et virologique, faisant ainsi avancer les notions étiopathogéniques de la maladie herpétique, l'acquisition, après l'herpès simplex de première invasion, d'un état immunologique traduit par l'apparition d'anticorps spécifiques. Les travaux de DASCOMB, ADAIR et ROGERS ont fait beaucoup

dans ce sens. Mais sur le plan pratique, R. SOHIER, montrant les possibilités du diagnostic biologique de l'infection herpétique, en soulignait également les difficultés. FARMER en 1956 également a donné une description d'ensemble des affections buccales provoquées par le virus herpétique, tandis que R.T. BRAIN en montrait le polymorphisme.

De 1958 date une très intéressante description d'épidémie de gingivo-stomatite juvénile, avec fièvre et exanthème simulant la forme herpétique de la maladie : or, le virus isolé appartenait au groupe Coxsackie A : donc une pièce à verser au dossier du diagnostic différentiel des gingivo-stomatites herpétiques. Par contre, les cas rapportés par STREAN, toujours en 1958, étaient authentiquement herpétiques, et ont paru bénéficier du traitement par la gamma-globuline. GILLOT a cherché à propos d'une observation personnelle, à préciser les limites nosologiques de la maladie herpétique du nourrisson, dont JACK en 1959 a signalé un nouveau cas. BIRD en Grande-Bretagne, M. LAMY et ses collaborateurs en 1959 et 1960 respectivement ont illustré par des cas personnels la gravité de l'herpès généralisé néonatal. JURETIC a cherché à préciser la période d'incubation de la primo-infection herpétique. Dans les dernières années, à côté de quelques cas de maladie herpétique du nouveau-né (NEIMANN, D. OLIVE) ce sont surtout les aspects biologiques de l'infection qui ont été étudiés par NEIMANN et PIERSON, par M. LELONG; mais surtout les primo-infections herpétiques à forme de gingivo-stomatite : BASTIN et VERLIAC en 1960 en apportent trois cas apparus simultanément dans une fratrie; READE fait une description générale des infections herpétiques au niveau de la cavité buccale; et tandis que MAGOFFIN trouve à l'origine d'une stomatite vésiculaire avec exanthème, un virus Coxsackie A 16, M. LELONG et ses collaborateurs montrent la valeur des réactions sérologiques dans les gingivo-stomatites herpétiques de l'enfant. HALE aux Etats-Unis a vu survenir une stomatite herpétique épidémique dans la population infantile d'un orphelinat. PESTEL à nouveau reprend la question des réactions sérologiques dans le diagnostic des gingivo-stomatites herpétiques de l'enfant (1964). M. LAMY, Melle JAMMET et leurs collaborateurs font de l'herpès de première invasion et de sa forme stomato-gingivale une belle et complète description. Nous citerons encore les commentaires de L. LEBOURG et l'observation toute récente (1965) de BOLGERT et TINTHOIN concernant une gingivo-stomatite herpétique de primo-infection, dans laquelle le vaccin anti-herpétique a eu une action rapide et efficace.

III - CLINIQUE

L'infection herpétique humaine comporte une phase initiale, une primo-infection, qui se situe habituellement au cours de l'enfance. Le plus souvent, cette primo-invasion va demeurer latente, et ne s'exprimera que par l'apparition des anticorps spécifiques : mais naturellement ceux-ci sont rarement recherchés, sauf dans des travaux expérimentaux, ou épidémiologiques, chez les porteurs sains de virus. Mais il existe également bien des cas ou la primo-infection herpétique perd ses caractères de latence et se manifeste par des troubles cliniques.

Nous avons vu que chez le nouveau-né, ceux-ci sont très graves, avec infection généralisée et évolution bien souvent fatale. Chez le nourrisson, chez l'enfant, on peut reconnaître une infection primaire cutanée, susceptible de prendre la forme d'un herpès commun, d'un herpès traumatique, d'un panaris herpétique; mais les formes les plus caractéristiques seront la dermatite vacciniforme de KAPOSI, les kératites, enfin, la gingivo-stomatite aphtoïde.

P. BATTESTI a situé comme suit la stomatite herpétique de l'enfant dans le vaste cadre des infections herpétiques : l'herpès se caractérise cliniquement par une éruption sur la peau et les muqueuses, de vésicules diversement groupées sur une base érythémateuse; d'abord considéré comme une simple dermatose et confondu avec d'autres affections d'aspect assez semblable, l'herpès simplex se distingue aujourd'hui nettement de l'herpès zoster ou zona, de l'herpès circiné, qui est une trichophytie;on a écarté la notion ancienne d'herpès symptomatique apparaissant au cours d'une affection fébrile, celle d'herpès essentiel, considéré naguère comme la manifestation d'un trouble humoral, la diathèse herpétique ou herpétisme. On sait aujourd'hui que l'herpès, quelles que soient les circonstances de son apparition, est toujours dû à un virus filtrant, le terme d'herpès devant donc être réservé à une infection spécifique, d'étiologie virale, dont les caractères ont pu être précisés par l'inoculation à l'animal. Comme toutes les maladies à virus,

l'herpès présente un intérêt biologique de premier plan, les récents et rapides progrès dans les techniques d'études ayant permis d'établir la grande fréquence du virus herpétique à l'origine des manifestations cliniques observées.

La primo-infection herpétique se produit chez un sujet en bonne santé apparente; elle peut demeurer le seul élément du tableau clinique, sans signes généraux associés. Toutefois il existe des formes accompagnées de symptômes infectieux aigus, ce que les classiques appelaient fièvre herpétique. En réalité, de son autonomie il est impossible d'affirmer la réalité, et plus vraisemblablement il s'agit d'un herpès survenant au cours d'un état infectieux d'autre nature, grippal par exemple.

Les lésions peuvent être bulleuses, d'aspect pemphigoïde, ou au contraire, elles demeurent frustes, sans vésicules avec des poussées alternées typiques, réalisant les formes dites récidivantes, proches du zona.

L'herpès est en général localisé, mais nous avons vu qu'il existe des formes généralisées, profuses, sans systématisation.

La localisation pharyngée et amygdalienne constitue la classique angine herpétique : angine aiguë, avec des signes généraux importants, et, localement, des érosions à contours polycycliques recouverts d'un enduit diphtéroïde. La présence d'herpès labial facilitera le diagnostic en distinguant l'affection de l'angine diphtérique. On a d'ailleurs discuté de l'individualité de cette angine herpétique; il semble actuellement davantage s'agir de l'association d'une angine banale avec un herpès.

L'origine herpétique de certaines stomatites de l'enfant a reçu de P. LEPINE confirmation, cet auteur rattachant au virus herpétique les virus salivaires kératogènes. La gingivo-stomatite aiguë infantile, et l'eczéma herpétiforme de Kaposi deviennent ainsi des formes cliniques de l'herpès, il n'y aurait pas de différences autres que celles entre les souches des virus en cause. (LEPINE)

Selon les travaux récents de M. LAMY, de L. LEBOURG, il n'est pas douteux que l'herpès est beaucoup plus fréquent que l'aphte chez le petit enfant. Il se présente alors comme une stomatite fébrile qui fait penser au début d'une maladie infectieuse, et cela d'autant plus que, comme nous le

verrons plus loin, les cas familiaux sont possibles. Selon LEBOURG, le début est brutal, avec ascension thermique à 40°, troubles digestifs toujours alarmants chez le jeune enfant. La stomatite comporte des éléments éruptifs groupés en bouquets caractéristiques qui laissent rapidement des érosions à bords micropolycycliques bordés par un liséré carminé. Cliniquement, c'est le syndrome général fébrile et l'extension des éléments buccaux qui distinguent cette primo-infection des formes communes d'herpès buccal. L'évolution en est généralement bénigne, aboutissant à la guérison en une dizaine de jours.

Essayons de généraliser davantage le tableau anatomo-clinique de la gingivo-stomatite herpétique de l'enfant, en nous appuyant sur l'ensemble des observations dont nous disposons à ce jour.

La maladie se voit avec la plus grande fréquence entre l'âge de sept mois et l'âge de quatre ans. C'est ainsi que sur les vingt observations réunies par M. LAMY, M.L. JAMMET et leurs collaborateurs, seize enfants étaient âgés de moins de trois ans. Or c'est précisément à cet âge que le pourcentage des enfants n'ayant pas encore d'anticorps spécifiques est le plus élevé, nous y reviendrons à propos de l'étude immunologique. Fait particulier, les enfants de moins de six mois, qui ont reçu de leur mère des anticorps, présentent selon les recherches faites par ZINSSER, SCOTT, PUDDING, des anticorps neutralisants spécifiques dans 70 à 80 pour 100 des cas étudiés. Puis cette proportion s'effondre, et entre sept mois et deux ans, 4 pour 100 seulement des enfants possèdent ces anticorps spécifiques neutralisants. Au cours de la deuxième enfance, la proportion s'élève à nouveau, atteint 43 pour 100 et chez l'adulte, on trouve les anticorps neutralisants dans 70 à 80 pour 100 des cas. On comprend alors que chez le nouveau-né, les anticorps maternels assurent de façon passive une certaine protection - qui se trouve d'ailleurs parfois en défaut, comme le prouvent les cas d'herpès généralisé néonatal. Le taux des anticorps diminue entre sept mois et deux ans; puis avec l'âge, la fréquence de l'infection herpétique acquise augmente, et l'immunité acquise succède à l'immunité passive héritée de la mère. Ce sera donc entre sept mois et quatre ans que la primo-infection herpétique risque de se produire et de donner lieu à un tableau anatomoclinique, le plus souvent à forme de gingivo-stomatite.

A la différence de l'herpès buccal, le début de la maladie sera le plus souvent insidieux, l'enfant refuse de s'alimenter, ou s'alimente avec difficultés. Il signale des douleurs au niveau de la cavité buccale, et très vite l'état général est altéré. L'enfant est pâle, fatigué, fébrile. Les troubles digestifs ne sont pas rares, sous la forme de nausées, de vomissements, de diarrhée. BRAIN, M. LAMY, ont signalé de la sialorrhée, mais elle est très inconstante. Des symptômes respiratoires ont été décrits dans un tiers des cas environ, sous forme de toux, de dyspnée, de quelques râles bulleux à l'auscultation.

A la période d'état, l'examen de la cavité buccale révèle les lésions caractéristiques : toute la muqueuse buccale et gingivale est oedématiée, hyperhémiée, hémorragique; elle est couverte d'érosions, ou d'ulcérations arrondies, à fond blanchâtre, serties d'une aréole rouge.

M. BOLGERT et J.F. TINTHOIN ont récemment rapporté un cas relativement sévère de gingivo-stomatite herpétique de primo-infection chez un enfant de six ans. La profusion des érosions empêchait encore toute alimentation au huitième jour de l'évolution. Le tableau clinique était typique, toutefois on demanda dans ce cas la confirmation virologique et sérologique, qui par ailleurs écarta les diagnostics différentiels soulevés.

L'examen fait également apparaître, à peu près dans un cas sur deux, des adénopathies cervicales et sous-maxillaires, volumineuses, et douloureuses. Dans trois cas sur vingt, M. LAMY a également noté des micro-adénopathies multiples, au niveau des aires inguinales, axillaires, épitrochléennes.

Le fait décisif, qui replace la stomatite sur son terrain étiologique réel, est l'association d'éléments cutanés d'herpès : ce que LAMY a retrouvé 17 fois sur 20. Cette diffusion des lésions herpétiques fait dire à L. LEBOURG que le vieux terme de gingivo-stomatite s'applique mal à l'herpès de l'enfant. Entre six et trente mois, c'est l'âge de la première dentition, et des stomatites d'éruption dentaire sont possibles, dont la parenté avec l'herpès n'est d'ailleurs pas exclue. Le processus de dentition peut alors être considéré comme un facteur occasionnel. Pour LEBOURG toujours, l'expression de gingivo-stomatite a un autre sens : une signification pathogénique, indiquant le point de départ gingival de la plupart des stomatites

banales. Pour les formes herpétiques, ce n'est pas le cas, puisque l'herpès siège en n'importe quel point de la muqueuse buccale, avec une prédilection nette pour la région labiale. La localisation gingivale de l'herpès est réelle, mais moins prédominante dans le jeune âge que chez l'adulte; c'est pourquoi elle ne justifierait pas l'expression de "gingivo-stomatite herpétique".

Cette controverse est d'intérêt plus doctrinal que pratique : un fait demeure, la réalité de la gingivo-stomatite dans la primo-infection herpétique. Mais ce n'est pas habituellement la localisation unique des lésions, et l'herpès cutané n'est pas rare, avec ses petites vésicules de un à trois millimètres de diamètre, leur liquide d'abord clair, puis louche. En six à douze heures, la vésicule se rompt, faisant place à une ulcération croûteuse qui évolue vers la dessication, puis la guérison.

Mais même dans ces formes de stomato-gingivites herpétiques apparemment isolées, ou prédominantes, quelques signes à distance, ou généraux, signent le caractère diffus de la virose. Chez certains petits malades, la rate était percutable, débordant le rebord costal gauche de trois à quatre centimètres. Par contre, nous n'avons pas trouvé d'exemple d'hépatomégalie, malgré quelques stigmates biologiques traduisant la participation du foie : subictère, urobilinurie, présence de sels et de pigments biliaires dans les urines, chez un enfant observé par M. LAMY. La formule sanguine est habituellement normale, toutefois dans quelques cas il existait une hyperleucocytose. Malgré l'intensité des lésions buccales, malgré ces xymptômes généraux d'accompagnement, l'évolution est bénigne, et la guérison est obtenue en sept à dix jours.

Quelques exemples exceptionnels prouvent cependant que des complications sont possibles. On a vu apparaître des vésicules en d'autres points des muqueuses et du revêtement cutané, ce que l'on doit sans doute attribuer à une auto-infection. Ces lésions siègent au niveau des doigts, de la région génitale, des conjonctives : il existe alors une kérato-conjonctivite. Enfin au cours de l'évolution de la gingivo-stomatite de première infection herpétique, des réactions encéphalitiques ont pu exceptionnellement se produire.

I V - E P I D E M I O L O G I E

La gingivo-stomatite herpétique a pu frapper simultanément, ou en un très bref espace de temps, plusieurs membres d'une même famille, d'une même fratrie s'il s'agit d'enfants. Les trois cas de BASTIN, VERLIAC, TOURNIER, LAUFER et Coll. sont très évocateurs de ces formes familiales :

Trois enfants d'une même famille, âgés respectivement de 23 mois, quatre ans et trois ans, font simultanément une gingivo-stomatite fébrile, sans aucune autre localisation viscérale cliniquement décelable. L'un des enfants est porteur d'éléments d'auto-inoculation sur le pouce et les joues. La grand'mère maternelle, qui présenta une poussée d'herpès nasal, a certainement été à l'origine de la contamination. Le diagnostic s'est appuyé sur l'isolement du virus (cellule K.B.) et sur l'inoculation à la cornée du Lapin, des prélèvements de bouche et des bulles cutanées; enfin, sur la sérologie. Les variations des anticorps sériques neutralisants ont été suivies pendant une période de trois mois.

Chez ces trois petits malades, l'évolution a été des plus simples; après une période fébrile, la température est redevenue normale en quatre à six jours. La gingivo-stomatite, elle, s'est atténuée plus lentement. Le traitement a comporté des soins locaux et de la pénicilline par voie générale, afin de prévenir la surinfection.

CHAPTAL a observé trois cas analogues, avec isolement du virus dans l'un d'eux. CATHALA a lui aussi recueilli trois observations de stomatite herpétique dans une même famille. Le virus herpétique a été isolé dans deux de ces cas. Malheureusement un enfant a connu une évolution fatale, par staphylococcie grave attribuée à la complication d'un traitement antibiotique de la surinfection.

°
° °

Autre modalité épidémiologique, la survenue de contaminations massives dans une collectivité d'enfants. B.D. HALE, R.C. RENDTORFF, L.C. WALKER et A.N. ROBERTS en ont récemment rapporté un exemple. Ces auteurs constatent d'abord que l'indice de fréquence des gingivo-stomatites herpétiques s'élève avec la surpopulation, l'affection s'observant avec prédilection dans les grandes familles, dans les collectivités. ANDERSON et HAMILTON dans un orphelinat d'Australie, ont trouvé sur 36 enfants une atteinte herpétique sous forme de stomatite dans plus de la moitié des examens au cours d'une épidémie (56 %). HALE et ses collaborateurs constatent que l'affection a frappé 77 pour 100 des enfants de l'établissement où éclata l'épidémie. Il s'agissait d'une maladie fébrile caractérisée par des lésions buccales apparues peu avant des manifestations respiratoires de type viral. L'isolement du virus et les réponses sérologiques spécifiques dans les cas les plus caractéristiques établirent que l'agent pathogène responsable était le virus de l'herpès simplex.

La population de l'orphelinat St Peter, à Memphis (U.S.A.) comporte environ 200 enfants entre deux semaines et seize ans. L'épidémie a frappé des enfants entre 11 et 35 mois, tous groupés au même étage d'une aile de l'établissement. A noter que dans les mêmes services se trouvaient des nourrissons de moins de six mois; une nursery adjacente hébergeait des enfants entre six mois et un an. Enfin un dernier groupe d'âges concernait des enfants entre un et trois ans. Des contacts directs, un personnel commun, auraient pu faciliter la propagation de la virose.

L'étude de HALE se base sur les courbes de température, l'enregistrement des signes physiques de la maladie, l'examen de prélèvements bihebdomadaires de gorge, parfois plus fréquents encore lorsque l'état clinique paraissait sérieux, des prélèvements de sérum et la recherche du virus. Des cultures tissulaires ont été également faites. Le virus a été isolé et préparé à partir de prélèvements de gorge d'un des enfants présentant une stomatite évolutive; ce virus a été l'objet de quatre passages sur un milieu avec cellules He La. Les cultures de virus après une incubation de cinq jours à 35° C ont présenté l'effet typique cytopathique (CPE) avec formation de syncyties. On a préparé un antisérum à partir d'un Lapin ayant reçu une inoculation intra-cornéenne de matériel viral prélevé dans la gorge d'un petit malade, au cours de la phase active de la stomatite. L'animal fit une kérato-conjoncti-

vite typique, et fut saigné environ trois semaines après la fin des signes cliniques. Le sérum fut alors titré : il était à 1,64 aussi bien vis-à-vis de la souche de virus herpétique stocké que de la souche isolée chez les malades.

Les recherches d'isolement du virus ont donné des réponses positives dans 9 cas sur 47 spécimens, six fois sur un unique prélèvement de gorge, une fois sur un examen de selles et deux fois chez un même malade à trois jours d'intervalle. Sur treize cas particulièrement bien étudiés, HALE a fait les constatations suivantes :

1 - Fille de 29 mois, lésions buccales et adénopathies cervicales importantes, pharyngite intense; taux d'anticorps sériques : 4 avant l'épidémie, 64 après elle;
2 - Garçon de 34 mois, lésions buccales et adénopathies cervicales modérées, pas de pharyngite ni d'herpès cutané; taux des anticorps sériques : avant l'épidémie 0, après, 16;
3 - Garçon de 13 mois, lésions buccales modérées, taux des anticorps avant l'épidémie 0, après 16;
4 - Garçon de 15 mois, lésions buccales sévères, adénopathies cervicales modérées; taux des anticorps avant l'épidémie 0, après 64;
5 - Fille de 11 mois, lésions buccales moyennes, adénopathies cervicales minimes; pas de détermination des anticorps.
6 - Garçon de 19 mois, lésions buccales sévères, adénopathies cervicales et pharyngites modérées, herpès cutané moyen; taux des anticorps 0 avant l'épidémie, 16 après;
7 - Garçon de 22 mois, lésions buccales modérées, taux des anticorps 0 avant l'épidémie, 16 après;
8 - Garçon de 30 mois, lésions buccales modérées, anticorps 0 et 16;
9 - Fille de 25 mois, lésions buccales moyennes, anticorps 0 avant l'épidémie, non titrés après;
10 - Fille de 28 mois, lésions buccales modérées, anticorps 0 puis 64;
11 - Garçon de 35 mois, n'ayant présenté que de la fièvre; anticorps 11 avant l'épidémie, 11 après;
12 - Garçon de 20 mois avec fièvre modérée, sans signes cliniques; taux des anticorps à 0;

13 - Il en a été de même pour un garçon de 27 mois sans autre manifestation qu'une élévation thermique. Pas d'anticorps.

Les symptômes cliniques ont frappé le premier enfant le 4 décembre 1961, le dernier le 28 décembre. L'importance de la maladie a beaucoup varié avec, dans les cas 1 et 6, des formes sévères. L'enfant 1 a présenté initialement une fièvre à 39°4, une amygdalite et une pharyngite, une tuméfaction des ganglions cervicaux antérieurs. L'enfant 6 a présenté une atteinte gingivale plus étendue que les autres, avec tuméfaction importante et hémorragie; outre ces lésions buccales, il existait trois petites vésicules sur une base rouge, au niveau de la joue gauche. Les lésions buccales existaient chez 10 enfants, sous forme d'ulcérations uniques ou multiples irrégulières, gris blanchâtres, avec un bord étroit érythémateux. Ces éléments siégeaient surtout sur la langue et la muqueuse buccales, mais parfois aussi au niveau du palais (enfants 1, 3, 4 et 6). Les lésions présentaient sur leur plus grande dimension une taille de 1 à 10 mm. Ces dix malades ont présenté de la fièvre, entre 38°1 et 40°4. Dans cinq cas, fièvre et stomatite sont apparues le même jour. Dans les cinq autres cas, la fièvre a précédé les lésions buccales de un à deux jours. Le maximum des températures a été toujours le premier ou le second jour. La durée de la phase aiguë, marquée par la fièvre et les vésicules buccales, a varié de un à cinq jours, avec une moyenne de trois jours et demi. Pendant cette période, les enfants se sont très peu alimentés, et n'ont pris que des liquides ou des aliments mous. Le traitement a consisté en lavages de bouche à l'eau oxygénée diluée, en une préparation fébrifuge, dès que la température a dépassé 39°.

Nous reviendrons sur les très intéressants résultats virologiques et immunologiques obtenus dans cette étude américaine. Indiquons ici que la primo-infection herpétique biologiquement parlant est beaucoup plus fréquente que sa traduction cliniquement apparente; beaucoup de primo-infections herpétiques sont inapparentes. Dans la série de HALE, tous les cas biologiquement affirmés s'accompagnaient de symptomatologie clinique; mais ce parallélisme est surtout dû au recrutement même des enfants soumis aux études virologiques et immunologiques, parmi précisément ceux en milieu épidémique et presque obligatoirement atteints. Car au cours de cette épidémie, 77 pour 100 des enfants ont été primo-infectés, taux élevé si on le compare à celui de ANDERSON et HAMILTON, qui était de 56 %, nous l'avons vu plus haut.

Quant à la période d'incubation, elle est difficile à préciser. La gingivostomatite herpétique a été observée presque toujours en dehors d'une épidémie et sans notion de contact infectant connu. CHILTON a bien vu la maladie apparaître chez cinq enfants, quatre jours après qu'un frère de 13 ans ait présenté des signes de stomatite ultérieurement établie comme herpétique. Selon SCOTT à propos de 33 cas de primo-infection herpétique, l'incubation serait de trois à neuf jours, peut-être davantage dans certains cas. JURETIC en Yougoslavie a calculé une marge d'incubation de 2-12 jours, avec une moyenne de 6 jours et demi.

HALE par contre dispose de meilleurs éléments d'appréciation de la phase d'incubation. Il s'agissait d'une collectivité, aux contacts étroits; si l'on se base sur la période de temps écoulée entre le début des symptômes pour chaque cas, on peut considérer celle-ci comme correspondant à la propagation de l'infection virale parmi les enfants de ce groupe. Le premier cas a débuté le 4 décembre, le second six jours plus tard, le troisième neuf jours plus tard. Le premier enfant peut être considéré comme la source de l'infection du second enfant, soit une incubation de six jours. A son tour ce second enfant a contaminé l'enfant 3, trois jours plus tard. Mais il semble probable que les enfants 2 et 3 ont contracté la virose de l'enfant 1, avec des périodes d'incubation de 6 à 9 jours. Les enfants 4, 5, 6 et 7 peuvent avoir eu un contact infectant après de l'enfant 3, ce qui donne des incubations de 6, 7, 6 et 6 jours, respectivement. N'importe lequel de ces quatre enfants a pu être la source probable d'infection pour les trois derniers petits malades, dont les symptômes sont apparus 6, 7 et 8 jours, respectivement, après le début du dernier cas précédent. La période d'incubation moyenne se trouve donc être de 6,8 jours, ce qui correspond aux indications données par d'autres auteurs.

°
° °

V - DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL

Le diagnostic clinique de la gingivo-stomatite de primo-infection herpétique n'est possible que si d'autres éléments vésiculaires existent, au niveau de muqueuses non buccales, et surtout du revêtement cutané. En pratique, seul le laboratoire, avec ses recherches cytologiques, virologiques, immunologiques, pourra établir avec certitude l'étiologie herpétique des lésions observées.

Sur le plan anatomoclinique, le diagnostic doit savoir éliminer quelques autres causes de gingivo-stomatite :

Les ulcérations nécrotiques de la gencive : elles relèvent d'un spirochète, s'associent souvent à une angine de Vincent. Les lésions présentent une topographie différente, au niveau de la languette interdentaire, et plus particulièrement dans le voisinage de lésions dentaires, dents cariées, chicots. Enfin, fait important, ce type anatomoclinique ne se voit guère chez les enfants au-dessous de quinze ans.

La gingivo-stomatite aphteuse : les lésions vésiculaires de la cavité buccale chez les enfants de plus d'un an et de moins de cinq ans sont pratiquement toujours dues au virus herpétique, comme le montrent les études virologiques pratiquées. Selon M. LAMY, "on ne peut porter à cet âge le diagnostic de gingivo-stomatite aphteuse".

Les ulcérations d'origine toxique, d'origine médicamenteuse, d'origine traumatique; leurs anamnétiques doivent permettre l'établissement d'un diagnostic étiologique exact.

Les ulcérations buccales de certaines maladies infectieuses (typhoïde en particulier), ou sanguines (leucémies). Mais ici encore, on n'imagine pas que la stomatite soit la première en date. Nous citerons pour illustrer une telle éventualité, l'observation de R.C. RENDTORFF et FOWINKLE (14 juin 1965, J.A.M.A. page 156) concernant une jeune femme de 23 ans hospitalisée pour lésions

douloureuses et prurigineuses de la région vulvaire, rappelant des vésicules de varicelle. Cette femme était traitée depuis quatre ans pour leucémie granulocytaire chronique. La localisation buccale est également possible dans de telles circonstances étiologiques, mais la confusion avec une forme de primo-infection est évidemment impossible.

Le muguet, mycose par Candida Albicans, comporte des lésions d'aspects fort différents.

Les stomatites à Coxsackie groupe A diffèrent à bien des égards des stomato-gingivites de primo-infection herpétique. Le début de la maladie est particulièrement brutal. Les lésions bucco-pharyngées sont très particulières, puisqu'elles concernent un érythème pharyngé diffus, sur lequel se détachent des vésicules arrondies brillantes, d'un diamètre de deux à quatre millimètres, à contenu d'abord clair, puis trouble. Les lésions se groupent, laissant des ulcérations recouvertes d'un enduit grisâtre. Mais surtout la localisation des vésicules est particulière : sur le bord libre du palais, sur les piliers antérieurs. Enfin si l'évolution dans ses formes bénignes rappelle celle de la gingivo-stomatite herpétique de première invasion, avec guérison en trois ou cinq jours, manquent les signes généraux et à distance, en particulier les adénomégalies, la splénomégalie.

Malgré ces dissemblances, il faut bien reconnaître que l'épidémie rapportée en 1961 par MAGOFFIN, JACKSON et LENNETTE, en Californie, se rapproche par bien des points de celle de HALE concernant une épidémie de gingivo-stomatite herpétique. Or dans le syndrome décrit par MAGOFFIN, concernant une stomatite vésiculaire et un exanthème, il s'agissait du virus Coxsackie type A 16.

C'est ZAHORSKY qui, il y a une quarantaine d'années, décrivit le premier le syndrome dit d'herpangine. Des observations récentes montrent que l'affection frappe surtout l'enfance, et qu'elle est provoquée par l'un des nombreux types immunologiques de virus Coxsackie groupe A, types 2, 4, 5, 6, 8 et 10. Les lésions intéressent bien en effet les piliers antérieurs, plus rarement les amygdales, le palais mou, la langue, mais elles respectent la muqueuse buccale et gingivale. En 1957, au Canada, une épidémie a éclaté, caractérisée par des lésions vésiculo-ulcéreuses de l'oropharynx, différentes de celles de l'herpangine par leur distribution fréquente sur la muqueuse

buccale, la langue, les gencives, lésions souvent associées à une éruption vésiculaire cutanée. Les recherches virologiques entreprises avec l'arrière-pensée d'une infection herpétique, montrèrent que l'agent responsable était un virus Coxsackie, type A 16 (ROBINSON, DOANE et RHODES). Pendant l'été 1959, MAGOFFIN et ses collaborateurs devaient recueillir des faits très analogues en Californie : l'apparition d'une maladie infantile insolite, en épidémie, caractérisée par un léger malaise, de la fièvre, une éruption vésiculaire oro-pharyngée, mais intéressant également, dans certains cas, les extrémités, pieds et mains. Les lésions buccales étaient cette fois en tous points superposables à celles de la stomato-gingivite herpétique, mais la différence a consisté dans la présence chez quelques enfants, de vésicules isolées sur la langue et les lèvres. Des recherches d'identification virale ont été entreprises dans quinze cas; onze fois elles ont donné le virus Coxsackie A 16.

La notion d'épidémie familiale a été également retrouvée. C'est ainsi que dans une même fratrie, six enfants entre 18 mois et 12 ans ont présenté des lésions vésiculaires de la muqueuse buccale : tous excrétaient le virus Coxsackie A 16 dans les selles. Seul l'enfant de 18 mois présentait un exanthème associé des pieds et des mains. Dans une autre famille, l'affection a frappé trois des quatre membres de la fratrie, des enfants entre trois et six ans, présentant une stomatite avec dans un seul de ces trois cas, une éruption vésiculaire associée des extrémités.

Chez quinze malades seulement, des études virologiques ont été entreprises, avec constatation du virus dans 10 cas. soit une fréquence de 67 pour 100. Lors de l'épidémie de Toronto, sur 31 malades étudiés, 22 ont été trouvés porteurs du virus Coxsackie, soit une proportion de 71 pour 100 des cas.

°
° °

Si certains des diagnostics différentiels qui se posent en face d'une stomato-gingivite herpétique sont cliniquement faciles, d'autres, nous venons de le voir, ne peuvent se fonder que sur des recherches biologiques.

Le virus herpétique répond aux caractères généraux de tout virus : très petite taille, filtrant, invisible au microscope ordinaire, parasite

intra-cellulaire, donc non cultivable en milieu bactériologique usuel, doté de spécificité, par son atteinte de certains tissus ou organes, son affinité élective réalisant toujours le même type de lésion spécifique, provoquant des réactions antigéniques humorales, immunitaires. Tous les virus connaissent une sorte d'évolution qui en modifie plus ou moins les caractères; le virus herpétique entre dans le groupe dont le tropisme est marqué pour l'ectoderme, le groupe des virus d'ectodermose neurotrope, auprès du virus varicello-zonateux, du virus de la maladie de von ECONOMO (LEPINE).

C'est GRUTER qui le premier, en 1912, a réalisé à partir d'un herpès humain, une inoculation cornéenne chez le Lapin, animal récepteur par excellence. On détermine ainsi une kératite vésiculaire qui régresse et guérit, mais parfois aussi une encéphalite mortelle. Expérimentalement, le virus herpétique s'est montré doué d'une affinité très marquée pour le revêtement cutanéo-muqueux et le névraxe.

Le virus herpétique, filtrable, et même ultra-filtrable, est cependant l'un des plus volumineux parmi les virus, puisque l'ultrafiltration et l'ultracentrifugation donnent des dimensions de l'ordre de 150 à 200 mμ. Peu résistant à la chaleur, il supporte le froid, la dessication dans le vide, une haute dilution. On le cultive sur l'oeuf embryonné, sur une culture de tissus de Lapin. Le microscope électronique a permis de préciser sa morphologie : c'est un infra-virus à forme de bâtonnet, ne se différenciant pas, morphologiquement, du virus zonateux. Par des colorations spéciales, on peut mettre en évidence dans les tissus atteints, des inclusions intra-nucléaires acidophiles, sous l'aspect de corpuscules en forme de cocci ou de cocco-bacilles. Ces inclusions retrouvées chez l'homme sont considérées comme de véritables colonies d'ultra-virus.

Le virus se multiplie aussi in vitro dans les cellules cancéreuses de lignée stable; He La, KB, dans les cellules rénales de Lapin et de Singe, dans les cellules normales humaines.

La cellule infectée, in vitro, par le virus herpétique, s'arrondit, puis se rétracte. Selon la description de P. WILDY, l'infection virale se propage directement, d'une cellule à l'autre. Il se forme alors une grappe de cellules rondes, qui se détachent du verre. La destruction totale des cellules infectées par le virus est rapide, et on estime qu'elle intervient

en l'espace de quelques jours. Parfois encore, mais plus rarement, on observe la formation d'un syncytium.

L'étude cytologique doit donc permettre d'attribuer au virus herpétique l'infection cliniquement constatée, puisque toutes les cellules infectées offrent un aspect très caractéristique, reposant sur l'apparition d'une inclusion spécifique, envahissant la totalité du noyau cellulaire, et refoulant à la périphérie les nucléoles et la chromatine fragmentés.

Mais ces altérations cytologiques peuvent connaître des variantes, dans le moment de leur apparition, et même parfois dans leurs aspects. C'est ainsi que HALE et collaborateurs, dans ses études virologiques d'une épidémie de stomato-gingivite herpétique dans un orphelinat, a noté tout d'abord dans les premiers examens de cultures du virus herpétique, l'absence de formation de cellules géantes polynucléées, phénomène pourtant décrit comme représentant le caractère principal de l'infection des cellules He La par le virus herpétique; il n'y avait pas formation de syncytium. Ce n'est qu'à partir du troisième jour qui a suivi l'inoculation des cultures cellulaires par le virus que commencèrent à apparaître des altérations : par exemple, la constitution d'un ou deux foyers de cellules rondes, en surimposition sur la couche cellulaire normale. Ailleurs, l'infection des cellules se traduisait par la formation d'une lacune irrégulière au niveau de la membrane cellulaire périphérique.

°
° °

L'élément important du diagnostic biologique de la primo-infection herpétique est basé sur l'apparition, dans le sérum du malade, des anticorps spécifiques. Nous avons indiqué, à propos de l'âge auquel les enfants paraissaient le plus menacés par la primo-infection herpétique, de la notion d'anticorps maternels protégeant l'enfant pendant les premiers mois de la vie. C'est à KENPE que l'on doit, par des travaux publiés en 1952, cette notion du taux d'anticorps neutralisants spécifiques, égal dans le sang maternel et dans le sang du cordon ombilical.

Pendant les six premiers mois de la vie, les anticorps spécifiques neutralisants sont trouvés dans le sang de 70 à 80 pour 100 des enfants; puis

les anticorps disparaissent, et entre sept mois et deux ans, 4 pour 100 seulement des enfants en possèdent encore. Puis, du fait de primo-infection exogène, le plus souvent latente, la fréquence des anticorps remonte à 43 pour 100 des enfants au cours de la deuxième enfance, et enfin à 70-80 pour 100 à l'âge adulte. Ces études immunologiques ont donc permis de conclure que le nouveau-né reçoit, passivement, à partir du sang maternel, des anticorps provenant de la mère; puis ce taux, d'abord suffisant pour assurer une protection passive, diminue entre l'âge de 7 mois et l'âge de deux ans; vient ensuite une période au cours de laquelle la fréquence de l'infection herpétique acquise augmente, et à la suite de l'immunité passive héritée de la mère, puis à la suite d'une période dangereuse, puisque non plus protégée, vient enfin l'immunité acquise.

L'étude épidémiologique de HALE a bien montré qu'avant l'apparition des cas de gingivo-stomatite herpétique dans la collectivité d'enfants étudiée, sur treize sérums étudiés, deux seulement ont montré la présence d'anticorps; après l'épidémie, le taux des anticorps est apparu réel chez les sujets qui en étaient auparavant dépourvus, ou s'est considérablement élevé, élévation assez parallèle à la gravité des signes cliniques. C'est ainsi qu'un premier cas sévère a vu passer le taux des anticorps de 4 avant la maladie à 64 après elle; dans cinq autres cas, on a pu noter l'absence d'anticorps avant la maladie, et un taux de 16 après elle. Dans deux cas, comportant l'absence d'anticorps avant l'affection, le taux s'est élevé à 64 après elle.

Naturellement la sérologie n'a de signification diagnostique que dans la mesure où il s'agit de confirmer l'étiologie d'un tableau clinique évocateur de primo-infection herpétique, ou d'étudier le comportement de sujets mis en contact avec des malades, par exemple au cours d'une épidémie familiale ou de collectivité.

SCOTT et ses collaborateurs ont étudié dans un hôpital pédiatrique des enfants atteints de stomatite, puis dans une série d'enfants et d'adultes non malades. Les résultats de cette vaste série ont montré que l'infection herpétique, du moins celle qui provoque l'apparition des anticorps neutralisants spécifiques, ne donne lieu à des manifestations cliniques que dans moins de 0,8 pour 100 des cas.

COETZEE a fait porter ses recherches sur 417 sérums provenant de sujets Bantous dans un hôpital de l'Afrique du Sud : tous les enfants de moins de trois mois ont présenté des taux d'anticorps sériques anti-herpétiques. Entre trois mois et 5 ans, il a été trouvé une proportion variable de sérums négatifs; au-dessus de 5 ans, à nouveau les anticorps sériques spécifiques neutralisants étaient présents dans 100 pour 100 des cas.

En Australie, ANDERSON et HAMILTON ont étudié dans un établissement pédiatrique 51 enfants de moins de trois ans, sans anamnétiques de primo-infection herpétique. Pendant une période d'observation de onze mois, vingt de ces enfants, soit une proportion de 39 pour 100, ont présenté une stomatite cliniquement apparente, dont le diagnostic a été établi et confirmé par l'isolement du virus et par l'élévation du taux des anticorps dans le sérum des sujets en convalescence. Neuf enfants, soit 18 %, dans le groupe étudié, ne présentaient pas d'anticorps spécifiques sériques au début des recherches; pendant les onze mois d'observation, ils n'ont pas présenté de signes cliniques en faveur d'une primo-infection herpétique de localisation stomato-gingivale. Pourtant, à la fin de l'étude, ces neuf enfants ont présenté des taux élevés d'anticorps neutralisants anti-herpétiques : ce qui prouve bien qu'ils avaient eu entre temps une primo-infection inapparente. Enfin BUDDINGH pratiquant des études sérologiques chez 591 sujets d'âges et de races divers, a pu constater que plus de 90 pour 100 des adultes possèdent dans le sérum des anticorps neutralisants contre l'herpès simplex.

Les vingt observations de M. LAMY et collaborateurs aboutissent à des constatations analogues. Ces auteurs ont établi le diagnostic de gingivo-stomatite de primo-infection herpétique,

- d'une part, par l'isolement du virus herpétique à partir de prélèvements de gorge, de selles, de liquide de vésicules, inoculés à des cellules He La et à des cellules rénales de singe, cultivées in vitro.

On a conclu à la présence du virus devant l'existence de l'effet cytopathogène typique qu'il produit, et aussi devant l'apparition d'inclusions intra-nucléaires caractéristiques. Dans cette série de M. LAMY, les isolements positifs ont été peu nombreux lorsque le prélèvement a été fait au niveau de vésicules, celles-ci étant déjà très évoluées et sèches (un seul cas positif).

Par contre, les isolements ont été positifs dans 18 cas lorsque l'ensemencement a été fait à partir de prélèvements de gorge.

- D'autre part, par l'évaluation du taux des anticorps par la technique de fixation du complément. Dans cette série de M. LAMY, deux prélèvements de sérum ont été faits :
- l'un, aussi précocement que possible,
- l'autre, quinze jours après le début clinique de la maladie.

Dans cinq cas sur vingt, il n'a été pratiqué qu'un prélèvement de sérum, au début de la maladie. Restent donc seulement quinze cas utilisables. Or dans treize d'entre eux, il a été constaté une augmentation du taux des anticorps spécifiques neutralisants, entre le premier et le second prélèvement de sérum; les anticorps ont donc bien augmenté au cours des quinze jours d'évolution de la stomato-gingivite herpétique. Dans deux cas cependant, cette élévation du taux des anticorps n'a pas été observée, ce que l'on peut expliquer comme suit :

Dans un cas, il existait une agamma-globulinémie congénitale; dans le second cas, le second prélèvement de sérum a été fait tardivement, un mois après le début de la maladie; peut-être le taux des anticorps avait-il déjà baissé. Mais cette explication est discutable, puisqu'après une primo-infection herpétique, cliniquement apparente ou au contraire silencieuse, l'élévation du taux des anticorps paraît prolongée, sinon durable.

M. LELONG, N.SIMON-LAVOINE, O. DUBOIS et J. SAMAILLE, de Lille, ont montré la valeur des réactions sérologiques dans les gingivo-stomatites herpétiques de l'enfant, cela à propos de 48 observations personnelles, concernant des gingivo-stomatites aiguës chez des enfants entre huit mois et dix ans. Pour ces auteurs, les réactions de fixation du complément permettent de porter le diagnostic d'une infection herpétique, mais seulement chez l'enfant, alors que chez l'adulte, les primo-invasions latentes modifient les valeurs et leur retirent beaucoup de leur signification.

Dans les cas où la réaction de fixation du complément a pu être effectuée sur deux échantillons successifs de sérum, le taux des anticorps a chaque fois présenté une ascension significative.

Chez ces mêmes enfants, M. LELONG et ses collaborateurs ont obtenu

l'isolement et l'identification du virus sur cellule He La et sur cellules de première explantation.

°
° °

La primo-infection herpétique assure donc une immunité acquise; mais celle-ci paraît, au moins dans certains cas, de courte durée, puisqu'il existe fréquemment des formes récidivantes d'herpès. Celles-ci ont été expliquées par une propriété particulière du virus qui, selon certains auteurs, persisterait entre les poussées au niveau du territoire cutanéo-muqueux. Cette notion, jointe à celle de quelques rares évolutions sérieuses, ou fatales, incite le clinicien à traiter rapidement et activement les primo-infections herpétiques infantiles, malgré leur habituelle bénignité.

°
° °

V I - T R A I T E M E N T

Dans l'arsenal antibiotique, rares sont les produits susceptibles d'agir sur les infections virales. Faute de disposer d'agent spécifique contre le virus herpétique, les divers antibiotiques ont été essayés sans succès. L'auréomycine avait paru posséder une certaine action; en fait, elle a échoué. En 1956, BATTESTI, de Marseille, signalait quelques bons résultats récents, à confirmer, avec la terramycine. Il ne faut pas oublier que l'herpès est le plus souvent très bénin, qu'il guérit spontanément en quelques jours. Des traitements intempestifs ont été parfois à l'origine de complications. On se borne donc surtout à prévenir la surinfection, à mettre en oeuvre des moyens symptomatiques locaux, en évitant caustiques et irritants.

Quelques essais ont été tentés avec la gamma-globuline, susceptible de fournir à l'organisme les anticorps non spécifiques qui faisaient défaut et permettaient à l'infection virale de se produire.

Mais c'est surtout dans le domaine de la thérapeutique immunisante que les efforts de ces dernières années se sont multipliés, et ont abouti à la préparation d'un vaccin anti-herpétique. Le service des Virus de l'Institut Pasteur de Paris a préparé un vaccin inactivé en utilisant la souche de virus herpétique A 44 isolé en cultures cellulaires de rein de singe à partir d'une kératite herpétique récidivante et entretenue par passages successifs en cultures cellulaires de rein d'embryon de mouton. Dès le cinquième passage, la souche avait perdu toute virulence, pour le Lapin et la Souris. Après plus de 80 passages en cultures cellulaires, les cultures ont été soumises à un cycle de congélation, suivie de décongélation brusque, les débris cellulaires ont été éliminés par centrifugation, le surnageant a été inactivé par les rayons ultra-violets d'une lampe germicide.

Expérimentalement, ce vaccin s'est montré capable de protéger le Lapin et la Souris contre des doses atteignant 1.000 DL 50 de virus herpétique injecté par voie cérébrale et capable aussi de faire apparaître dans le

sérum des animaux traités des anticorps neutralisants et fixant le complément. Le taux des anticorps a augmenté après l'injection d'épreuve, variant de 1/8 à 1/1024; toutefois la recherche des anticorps chez la souris vaccinée n'a pas donné de résultats bien nets.

Jusqu'ici, ce sont surtout les formes récidivantes, les déterminations cutanéo-muqueux et la kératite herpétique qui ont été soumises à l'action du vaccin inactivé. Seule l'observation de BOLGERT et TINTHOIN, concernant une gingivo-stomatite herpétique de primo-infection, a été traitée par le vaccin anti-herpétique avec une action rapidement efficace. La technique conseillée est celle d'une injection sous-cutanée d'1 cc chaque semaine, pendant six semaines consécutives. La tolérance est parfaite, et l'absence de tout accident de sensibilisation s'explique par la très faible teneur du vaccin en protéines; on peut donc en cas de besoin réitérer le traitement.

Dans les formes récidivantes rebelles, on peut utiliser une autre posologie : douze injections d'1 cc, une tous les cinq jours. Les premiers essais thérapeutiques dans la kératite herpétique avaient été faits à l'aide de doses prudentes de vaccin dilué et souvent par voie intra-dermique, afin de prévenir d'éventuels phénomènes de réactivation. Mais ceux-ci ne semblent pas dangereux, et ils seraient plus fréquents lors de l'emploi de la voie intra-dermique que de la voie sous-cutanée.

On ne connaît que peu de contre-indications à l'emploi du vaccin anti-herpétique inactivé : seule compte la notion d'antécédents d'allergie à la pénicilline et à la streptomycine puisque le vaccin contient - en très faible quantité d'ailleurs - ces antibiotiques. D'autres contre-indications appartiennent à toute vaccinothérapie : affection cardiaque ou rénale sévère, présence d'une infection cutanée, microbienne ou mycosique, diffuse, à traiter avant d'entreprendre la vaccination. La tolérance du vaccin est parfaite, au plus pourra-t-on constater, au point d'injection, une légère réaction locale, érythémateuse, et parfois aussi une réactivation transitoire du foyer herpétique en évolution.

Vingt malades atteints d'herpès cutanéo-muqueux récidivant et cinquante cas observés et traités par DEGOS et TOURAINE, ont été traités par le vaccin anti-herpétique spécifique. Sur les 50 cas de DEGOS, on compte 18 résultats excellents, avec disparition complète de l'affection, 20 bons

résultats avec atténuation des poussées, tant pour leur intensité que pour l'espacement de leur rythme. D'où la conclusion de DEGOS et TOURAINE : cette vaccination apparaît comme une thérapeutique très valable de l'herpès cutanéo-muqueux récidivant.

Les vingt malades traités par E. HENOCQ, à la consultation de dermatologie de l'Hôpital Pasteur, avaient été déjà soumis sans succès à de nombreux traitements. Le vaccin a donné 80-90 % de bons résultats, 40-50 % de résultats définitifs.

La question reste posée de savoir si dans les formes stomato-gingivales de première invasion, la vaccination est ou non indiquée; il n'est peut-être pas nécessaire d'attendre l'évolution spontanée de l'affection, l'apparition des anticorps spécifiques naturels, et peut-être un mode évolutif récidivant, pour fournir à l'organisme des moyens de défense qui s'avèrent efficaces et sans risques.

Signalons, pour terminer, les essais thérapeutiques de P. LAUGIER et C. BULTE, de Besançon, qui ont expérimenté les effets cliniques du Virustat dans le zona, l'aphtose monopolaire, et l'herpès. Ces auteurs réunissent sous une même indication thérapeutique trois infections virales, étiologiquement apparentées. Toutefois les résultats obtenus sont estimés par eux comme "non négligeables", ce qui nous paraît être une estimation assez médiocre. La bonne tolérance du médicament est surtout soulignée.

En somme, la thérapeutique de la gingivo-stomatite de primo-infection herpétique ne semble pas avoir suscité autant de recherches que les formes cutanéo-muqueuses récidivantes; cela parce que dans la grande majorité des cas, l'évolution est bénigne, rapide, aboutissant dans la très grande majorité des cas à une guérison définitive.

Nous avons vu cependant que l'affection est douloureuse, qu'elle compromet l'alimentation de l'enfant pendant au moins une semaine, que les traitements locaux doivent être prudents. C'est pourquoi nous pensons qu'une extension de la vaccination anti-herpétique dans ces formes bucco-gingivales pourra avoir de l'intérêt en accélérant et minimisant une évolution déjà spontanément favorable. Une difficulté cependant surgit, en particulier pour

les cas sporadiques : le temps exigé pour l'établissement du diagnostic étiologique exact, impératif nécessaire pour la mise en oeuvre de la vaccination. Celle-ci aura donc surtout de l'intérêt dans les épidémies familiales ou de collectivités.

°
° °

V I I - C O N C L U S I O N S

I - Alors que l'herpès néonatal, aux localisations viscérales, cutanées et muqueuses généralisées, connaît le plus souvent une évolution fatale, la maladie chez le nourrisson et l'enfant se limite souvent à une éruption localisée à la cavité buccale, réalisant la gingivo-stomatite de primo-infection herpétique.

II - Cette forme anatomoclinique occupe en pédiatrie une place de plus en plus importante :

- par sa relative fréquence,
- par ses particularités épidémiologiques, ses cas familiaux,
- par les possibilités de son diagnostic positif, fondé sur l'isolement du virus, le titrage des anticorps,
- par l'intérêt enfin de son diagnostic différentiel avec les stomatites ulcéreuses et aphtoïdes, les stomatites à virus Coxsackie.

III - Les études immunologiques montrent que les anticorps spécifiques neutralisants atteignant à la naissance un taux élevé, réalisant une immunisation passive transitoire à partir des anticorps maternels; puis ce taux fléchit, rendant l'enfant particulièrement vulnérable à la primo-infection herpétique entre l'âge de six mois et l'âge de quatre ou six ans. Au-delà, des infections herpétiques, soit latentes, soit cliniquement apparentes, ont redonné aux anticorps un taux à nouveau élevé. Toutefois, l'immunité acquise par la primo-infection herpétique, clinique, ou inapparente, ne semble pas toujours suffisante ni durable, comme le prouvent les formes récidivantes de la maladie.

IV - Dans la grande majorité des cas, la stomato-gingivite de primo-infection herpétique est bénigne, et malgré l'importance des lésions, la douleur et la gêne qu'elles provoquent, la guérison spontanée est habituellement acquise en une dizaine de jours.

V - Il n'en faut pas pour autant perdre de vue l'utilité de mesures thérapeutiques, d'abord locales. Les antibiotiques sont inopérants, mais le vaccin anti-herpétique, indiqué dans les formes récidivantes, a donné dans les quelques cas de stomato-gingivite ou il a été essayé, des résultats excellents qui incitent à une utilisation plus systématique de ce traitement spécifique.

°
° °

Vu, le Président de Thèse :

Pr. S. THIEFFRY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - ANDERSON S.G., HAMILTON J.
Epidemiology of primary herpes simplex infection.
Med. Journ. Austral. 5 mars 1949, I, pp. 308-311.

2 - BARROW G.I.
Herpes simplex virus in infantile eczema.
Brit. Med. Journ. 27 fév. 1954, I, pp. 482-486.

3 - BASTIN R., VERLIAC F., TOURNIER P., LAUFER J., COL C.
Gingivo-stomatite herpétique (apparition simultanée de trois cas dans une fratrie).
Soc. Franç. Médiatrie, 18 oct. 1960.

4 - BATTESTI P.
Herpès.
Presse Méd. 28 avril 1956, LXIV, pp. 813-815.

5 - BIRD T., GARDNER P.S.
Disseminated Herpes simplex in the new born.
Brit. Med. Journ. 14 nov. 1959, II, pp. 993-996.

6 - BOLGERT M., TINTHOIN J.F.
Un cas de gingivo-stomatite herpétique de primo-infection.
Efficacité rapide du vaccin anti-herpétique.
Soc. Fr. Dermat. Syph. Paris, 14 janv. 1965.

7 - BRAIN R.T.
The clinical vagaries of the herpes virus.
Brit. Med. Journ. 12 mai 1956, I, pp. 1061-1068.

8 - CHILTON N.W.
Herpetic stomatitis; report of six cases occurring in one family.
Am. Journ. Orthod. Oral Surg. janv.-déc. 1944, XXX, pp. 335-339.

9 - CORDERO A., PARODI A.S.
Herpès simplex, quelques problèmes posés par l'étude de son virus.
Prensa Med. Argent. 1952, p. 1800, n° 31.

10 - DASCOMB H.E., ADAIR C.V., ROGERS N.
Serologic investigations of Herpes simplex virus infections.
Journ. Lab. Clin. Med. juill. 1955, XLVI, pp. 1-11.

11 - DEBRE R., MOZZICONACCI P., HABIB R., GAUTIER M., RIVERON E.
Herpès généralisé du nourrisson.
Arch. Franç. Pédiatrie, 26 avril 1955, XII, pp. 441-453.

12 - DODD K., JOHNSTON L.M., BUDDINGH G.J.
Herpetic stomatitis.
Journ. Ped. janv. 1938, XII, pp. 95-102.

13 - EPSTEIN H.C., CROUGH W.L.
Herpes simplex of the newborn infant.
Pediatrics, 1954, XIII, p. 553.

14 - FARMER E.D.
Diseases of the mouth caused by the herpes simplex virus 1956.
Cité par M. LAMY.

15 - FLORMAN A.L., MINDLIN R.L.
Generalized herpes simplex in an eleven day old premature infant.
Am. Journ. Dis. Child. 1952, LXXXIII, p. 481.

16 - GAJDUSEK D.C., ROBBINS M.L., ROBBINS F.C.
Diagnosis of herpes simplex infections by the complement fixation test.
Journ. Am. Med. Assoc. 17 mai 1952, CXLIX, pp. 235-240.

17 - GILLOT F., SCHAEFER J.C., DALAUT J.J., SCHOUSBOE A.
La maladie herpétique du nourrisson et ses limites (A propos d'un cas).
Presse Méd. 19 fév. 1958, LXVI, pp. 307-308.

18 - HALE B.D., RENDTORFF R.C., WALKER L.C., ROBERTS A.N.
Epidemic herpetic stomatitis in an orphanage nursery.
Journ. Am. Med. Assoc. 30 mars 1963, CLXXXIII, pp. 1068-1072.

19 - HUEBNER R.J.
Herpangine : etiological studies of specific infectious disease.
Journ. Am. Med. Assoc. 3 mars 1951, CXLV, pp. 628-633.

20 - JACK I., PERRY J.W.
Herpes simplex infection in the new born.
Med. Journ. Austral. 31 oct. 1959, II, p. 640.

21 - JURETIC M.
Période d'incubation de la primo-infection herpétique.
Helvet. Paed. Acta, avril 1960, XV, pp. 102-107.

22 - LAMY M., JAMMET M.L., GRANJON A., VESLOT J., DANIEL P., NEZELOF C., COTTIN S.
L'herpès du nouveau-né. Deux observations.
Arch. Fr. Péd. 1960, XVII, pp. 425-436.

23 - LAMY M., JAMMET M.L., AJJAN M.N., BONISSOL C.
L'herpès de première invasion (la gingivostomatite herpétique de l'enfant.
Presse Méd. 11 avril 1964, LXXII, pp. 1045-1046.

24 - LEBOURG L.
A propos de l'herpès de première invasion.
Presse Méd. 30 mai 1964, LXXII, p. 1592.

25 - LELONG M., SIMON-LAVOINE N., DUBOIS O., SAMAILLE J.
Valeur des réactions sérologiques dans les gingivo-stomatites herpétiques de l'enfant.
Revue d'Immunol. 1963, XXVII, pp. 291-300.

26 - LE TAN VINH, ALISON F., LELONG M.
La maladie herpétique du nouveau-né.
Arch. Fr. Péd. 1955, XII, pp. 233-242.

27 - MAC DOUGAL R.A., BEAMER P.R., HELLERSTEIN S.
Herpès simplex et hépatite à évolution fatale chez un enfant nouveau-né.
Am. Journ. Clin. Pathol. 1954, XXIV, p. 1250.

28 - MAGOFFIN R.L., JACKSON E.W., LENNETTE E.H.
Vesicular stomatitis and exanthem. A syndrome associated with Coxsackie virus type A 16.
Journ. Am. Med. Assoc. 11 février 1961, CLXXV, pp. 441-445.

29 - MOZZICONACCI P., RIVERON J., HABIB R.
Les hépatites à virus herpétiques du nouveau-né (maladie herpétique du nouveau-né).
Revue Internat. Hépatologie, 1955, V, pp. 1205-1222.

30 - NEIMANN N., PIERSON M., DE LAVERGNE E., RAUBER G., GILGENKRANTZ S., OLIVE D.
La maladie herpétique du nouveau-né
Soc. Fr. Péd. Réunion Est Nord, 20 déc. 1961

La primo-infection herpétique. Etude clinique et biologique.
Soc. Française Pédiatr. Est, Séance du 5 juin 1963.

31 - OLIVE D.
La primo-infection herpétique.
Thèse, Nancy, 1964, 194 pp.

32 - NESPOULOUS J.
La primo-infection gingivale.
Presse Méd. 14 déc. 1955, LXIII, p. 1732.

33 - PESTEL M.
Valeur des réactions sérologiques dans les gingivo-stomatites herpétiques de l'enfant.
Presse Méd. 27 juin 1964, LXXII, p. 1915.

34 - GUILLIGAN J.J. Jr
Fatal herpes simplex infection in a new born infant.
Journ. Lab. Clin. Med. 1951, XXXVIII, pp. 742-746.

35 - READE P.C.
Herpes simplex infections of the mouth.
Journ. Med. Australia, 16 sept. 1961, XLVIII, p. 470.

36 - RIVRON MORDRET E.
Herpès généralisé du nourrisson.
Thèse de Paris, 1955.

37 - ROBINSON C.R., DOANE F.W., RHODES A.J.
Report of outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem, Toronto, Summer 1957. Isolation of groupe A Coxsackie virus.
Canad. Med. Assoc. Journ. 15 oct. 1958, LXXIX, pp. 615-621.

38 - SCOTT T.F.M., BLANK H., BURGOON C.F.
Some comments on herpetic infection in children with special emphasis on unusual clinical manifestations.
Journ. of Ped. déc. 1952, XLI, pp. 835-843.

39 - SOHIER R.
Le diagnostic biologique de l'infection herpétique. Ses difficultés.
Semaine Hôp. Paris Arch. Biol. Méd., 11 avril 1956, XXXII B, p.259.

40 - STREAN L.P., WILLIAMS B.H., PRICHARD J.
Oral herpetiform lesions treated with gamma globulin.
Oral Surg. mars 1958, XI, pp. 266-274.

41 - STROIAN N.
Réaction de fixation du complément chez les Lapins immunisés contre le virus herpétique.
C.R. Soc. Biol. 1929, C, pp. 610-612.

42 - THIEFFRY S., MARTIN C., DROUHET V., BOUCHARD J.
Encéphalite herpétique curable. Etude virologique et immunologique.
Arch. Fr. Péd. 1955, XII, pp. 573-580.

43 - TODOROVITCH K.
La réaction de fixation au cours des inoculations herpétiques chez l'homme et chez le singe.
C.R. Soc. Biol. 1925, XCII, pp. 1017-1018.

44 - WOODBURNE W.L. et Collab.
Herpetic stomatitis.
Arch. Derm. Syph. mars 1941, XLIII, n° 3.

45 - ZAHORSKY J.
Herpetic sore mouth.
South Med. Journ. déc. 1920, XIII, pp. 871-872.

46 - ZUELZER W.W., STULBERG C.S.
Herpes simplex virus as cause of fulminating visceral disease and hepatitis in infancy. Report of eight cases and isolation of virus in one case.
Am. Journ. Dis. Child. avril 1952, LXXXIII, pp. 421-439.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I - Introduction	1
II - Historique	5
III - Clinique	8
IV - Epidémiologie	13
V - Diagnostic positif et différentiel	18
VI - Traitement	27
VII - Conclusions	31
Bibliographie	33

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90